



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0055

Aus dem Zentrum für Rheuma-Pathologie in Mainz

Leiter: Professor Dr. med. H.G. Fassbender

FIBROBLASTÄRE PROLIFERATION UND LYMPHOZYTÄRE
INFILTRATION DES STRATUM SYNOVIALE
BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS
IN BEZIEHUNG ZUR KLINISCHEN AKTIVITÄT
DER ERKRANKUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

CORINNA BOTZENHARDT

aus
Tübingen

Mainz 1975



Fachbereichsdekan : Professor Dr. Wolf
Referent : Professor Dr. Fassbender
Korreferent : Professor Dr. Otte

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 5. 1975

GLIEDERUNG

- I EINLEITUNG
- II MATERIAL UND METHODE
- III ERGEBNISSE
- IV DISKUSSION
- V ZUSAMMENFASSUNG
- VI LITERATURÜBERSICHT

I EINLEITUNG

Fragestellung

Es hat sich bis jetzt gezeigt, daß im wesentlichen zwei Komponenten das Bild des Stratum synoviale bei Chronischer Polyarthrit, aber auch bei anderen Erkrankungen, bestimmen, nämlich:

1. Zellinfiltration
2. Zellproliferation

Die Chronische Polyarthrit ist eine nicht-eitrig-e Erkrankung, es handelt sich daher bei den Infiltratzellen um Lymphozyten und Plasmazellen.

Bei bioptischen Untersuchungen der Gelenkinnenhaut wird von dem Untersucher eine Aussage über Art, Verlauf und Aktivität des Synovialprozesses erwartet. Es erhebt sich die Frage, inwieweit aus dem Verhältnis beider Komponenten, nämlich der Infiltration und der Proliferation, eine Aussage über Stadium und Grad der Erkrankung abgeleitet werden kann.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob zwischen dem Überwiegen von Proliferation oder Infiltration einerseits und der klinischen Aktivität des Prozesses andererseits eine Beziehung besteht.

Definition und Bedeutung

Die Chronische Polyarthrititis ist eine entzündliche, progredient verlaufende, nicht ansteckende Allgemeinerkrankung mit chronischem Verlauf.

Synonym zu "Chronischer Polyarthrititis", im deutschen Sprachraum früher auch "primär oder progredient chronische Polyarthrititis" genannt, werden im Französischen "Polyarthrite chronique evolutive" und im Englischen "Rheumatoid Arthritis" gebraucht (BÖNI, 1970).

Die Angaben zur Morbidität schwanken zwischen 0,5 und 3 % der Gesamtbevölkerung. Frauen sind dabei zwei- bis dreimal häufiger befallen als Männer (WAGENHÄUSER, 1968; MIKKELSEN, 1972). Im jugendlichen Alter ist die Erkrankung selten, ab dem dritten Lebensjahrzehnt nimmt sie an Häufigkeit zu, wobei der Gipfel um das vierzigste Lebensjahr liegt (VOIT et al., 1958; WAGENHÄUSER, 1968). Eine familiäre Häufigkeit der Erkrankung ist nach STOIA et al. (1969) und KELLGREN (1963) einwandfrei nachzuweisen, andere Autoren ziehen dies in Zweifel (O'BRIEN, 1967; O'BRIEN et al., 1967). Umwelteinflüsse werden diskutiert (DE BELCOURT, 1963; STOIA et al., 1969).

Die sozioökonomische Bedeutung der Chronischen Polyarthrititis liegt, über das Schicksal des einzelnen Patienten hinaus, in der durch sie verursachten Frühinvalidität. Nach MIEHLKE (1971) werden 10 % aller Zugänge an Renten wegen Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit durch rheumatische Leiden bedingt. Dabei spielt die Chronische Polyarthrititis für die Frühberentung, vor allem der Frau, eine ganz erhebliche Rolle (BELART, 1951).

Der chronische und unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung über Jahrzehnte hinweg bringt für die Betroffenen und ihre Umwelt dabei eine Fülle von Belastungen, nicht zuletzt auch seelischer Natur.

Geschichtliches

Der Ursprung des Begriffes "Rheuma" geht auf Hippokrates zurück (ca. 500 v. Chr.). Dessen humoralpathologische Krankheitslehre basierte auf der Vorstellung, daß Gesundheit wie auch Krankheit auf dem Zusammenspiel verschiedener Körpersäfte beruhen. Unter dem Grundgedanken eines ständigen "Schleimflusses" (=Rheuma) sind in dieser Pathologie alle Erkrankungen auf Störungen der Zusammensetzung und der Mischung der einzelnen Teilkomponenten der Körpersäfte zurückzuführen.

Der hippokratische Rheumabegriff bezeichnet also nicht etwa eine Krankheitsgruppe, sondern spiegelt das Grundprinzip der gesamten physiologischen und pathophysiologischen Vorstellungswelt der Schule von Kos wider. Erkrankungen der Gelenke und des Bindegewebsapparates werden gesondert beschrieben und dem jeweils befallenen Organ als Podagra, Cheiragra, Gonagra, usw. zugeordnet. Galen faßte dann im 2. Jahrhundert n. Chr. diese Begriffe zur "Arthritis" zusammen.

Weitere Fortschritte in der Definition der "Rheumatischen Krankheiten" bedeuten die Erkenntnisse von Paracelsus (1494-1541), der ein gichtverursachendes Agens postuliert, und von Baillou (1538-1616). Letzterer faßt alle Krankheiten, die mit ziehenden Schmerzen einhergehen, als "Rheumatische Erkrankungen" zusammen.

Im Verlauf des 18. Jahrhunderts bekommt der Rheumabegriff ein ätiologisches Moment, es bedeutet "rheumatisch" nunmehr: durch Erkältung verursacht.

Im 19. und frühen 20. Jahrhundert schließlich wurden die Grundlagen für das heutige Verständnis der rheumatischen Erkrankungen gelegt. So zeigt Bouillaud (1796-1881) die Mitbeteiligung der Herzklappen beim rheumatischen Fieber und weist hiermit auf die gelenkfernen Manifestationen dieser Erkrankung hin. Die neuen Disziplinen Histopathologie, Bakteriologie und Serologie - Immunologie entstehen und legen den Grund für die heutigen Einteilungsversuche rheumatischer Erkrankungen. Hervorzuheben sind die Namen Aschoff und Geipel, sowie der von Klinge, welcher alle rheumatischen Erkrankungen auf gleichartige allergisch-hyperergische Reaktionen des Bindegewebes zurückführt, unabhängig von der jeweiligen Ursache des Prozesses (KLINGE, 1947; DIEPGEN, 1959; MOLL, 1970).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der Chronischen Polyarthrititis ist ungeklärt. Eine hereditäre Belastung wird diskutiert (O'BRIEN, 1967; STOIA et al., 1969). Nach der heute vorherrschenden Meinung ist die Chronische Polyarthrititis in die Reihe der Autoimmunerkrankungen einzuordnen. Diesen Erkrankungen liegt ein teilweiser Verlust der normalerweise gegen körpereigenes Gewebe bestehenden Immuntoleranz zugrunde. Dies führt zur Bildung von Autoantikörpern und zum Zustand einer Autosensibilisierung (HUMPHREY et al., 1970). Entsprechende Befunde einer Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Gewebs- und Blutbestandteile sind bei der Chronischen Polyarthrititis vorhanden. In erster Linie ist hier der Rheumafaktor zu nennen, dessen Nachweis in 60 - 80 % der Fälle gelingt (MÜLLER, 1971 b; VAUGHAN, 1972). Der Rheumafaktor ist ein Antikörper vom IgM-Typ, der gegen körpereigenes, alteriertes IgG gerichtet ist. Auch Rheumafaktoren vom IgG-Typ sind nachweisbar, und zwar häufig auch in sogenannten sero-negativen Fällen. Mittels Immunfluoreszenzuntersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß der Rheumafaktor und andere Immunglobuline in der Synovialmembran bei Chronischer Polyarthrititis gebildet werden (BONOMO et al., 1968; NOWOSLAWSKI, 1971; GEILER, 1971 a; MUNTHE et al., 1972). Die Immunglobulinsynthese in der Synovialmembran soll in ihrem Ausmaß der eines Lymphknotens gleichen Gewichts entsprechen (SMILEY et al., 1968; BARLAND et al., 1968). Die pathogenetische Bedeutung des Rheumafaktors ist allerdings unklar und es erscheint möglich, daß sein Auftreten nur Begleitsymptom des eigentlich schädigenden Grundprozesses ohne speziellen

pathogenetischen Wert ist (HUMPHREY et al., 1970).

Das ursächliche schädigende Prinzip, welches den Circulus vitiosus der Autosensibilisierung und der anschließenden Immunreaktion gegen "selbst" auslöst, ist nicht bekannt. Befunde, nach denen eine persistierende Virus- oder Mykoplasmeninfektion den Krankheitsprozeß in Gang setzen und eventuell auch aufrechterhalten soll, sind noch nicht ausreichend abgesichert (FEHR, 1972).

FEHR mißt einer chronisch erhöhten Reizbarkeit des lysosomalen Apparates der Zellen des Stratum synoviale eine grundlegende Bedeutung im pathogenetischen Ablauf der Erkrankung zu. Nach Einwirkung von Noxen, wie z.B. bakteriellen Toxinen oder Viren, werden kleinere Mengen lysosomaler Fermente freigesetzt, welche auf enzymatischem Wege Determinanten demaskieren, gegen die dann zelluläre und humorale Immunreaktionen in Gang gesetzt werden.

Klinik, Diagnostik und Therapie der Chronischen Polyarthrititis

Die Chronische Polyarthrititis ist klinisch charakterisiert als schubweise fortschreitende Entzündung der Gelenke mit Tendenz zur Versteifung in oft typischer Fehlstellung speziell der Hände und Füße (BÖNI, 1970).

Extraartikuläre Manifestationen finden sich am häufigsten in Form der Rheumaknötchen, bevorzugt gelenknah an den Streckseiten. Ihr histologisches Bild ist typisch für die Chronische Polyarthrititis (FASSENDEN, 1969). Viscerale Prozesse laufen bei der Chronischen Polyarthrititis, ihrem Charakter als Allgemeinerkrankung entsprechend, zwar ab, sie sind klinisch aber nur selten nachzuweisen. So wird klinisch eine Herzbeteiligung in etwa 5 % aller Fälle diagnostiziert, pathologisch-anatomisch dagegen ist sie in bis zu 40 % der Fälle nachweisbar (LETTERER, 1959; BÖNI, 1970; GARDNER, 1972).

Gefürchtet ist eine allgemeine Vaskulitis, die in ihrer vollen Ausprägung als nekrotisierende Arteriitis schwerste Organschäden verursacht und den Begriff der "malignen Verlaufsform" für dieses Krankheitsbild rechtfertigt (LETTERER, 1959; HOLT, 1969; SHULMAN et al., 1972; RAGAN, 1972; GARDNER, 1972). Auch eine Beteiligung von Augen, Nieren, Leber, Lunge, Milz und anderen Organen ist beschrieben (WAGENHÄUSER, 1968; WITMER, 1970; RAGAN, 1972).

Sichere Aussagen über die Prognose der Chronischen Polyarthrititis sind nicht möglich. Die Prognose

quod vitam ist im allgemeinen gut, quod sanationem eher ungünstig (SZE, 1963). Bei einem Viertel der Fälle kann eine Remission erhofft werden, bei einem Zehntel muß mit einer vollständigen Invalidität als Ausgang der Krankheit gerechnet werden. Der Rest der Fälle ist in seinem Verlauf weitgehend therapeutisch beeinflusbar (DUTHIE et al., 1964; SHORT et al., 1957; RAGAN, 1972).

Ein sicheres diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer Chronischen Polyarthrititis ist nicht bekannt. Daher muß die Diagnose aus verschiedenen Einzelfaktoren zusammengesetzt werden. Eine weite Verbreitung haben die Kriterien der American Rheumatism Association gefunden (AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION, 1959), die im Folgenden nach einer deutschen Fassung von WAGENHÄUSER (1969) wiedergegeben sind. Sie bestehen aus:

1. Morgensteifigkeit
2. Bewegungsschmerz oder Druckdolenzen in mindestens einem Gelenk, durch einen Arzt beobachtet.
3. Schwellung (Weichteilschwellung, jedoch nicht knöcherne Auftreibung allein) in mindestens einem Gelenk, durch einen Arzt beobachtet.
4. Schwellung (durch einen Arzt beobachtet) in mindestens einem weiteren Gelenk (ein auffälliges freies Intervall bezüglich Gelenkbeschwerden zwischen der Beteiligung beider Gelenke darf drei Monate nicht überschreiten).
5. Symmetrische Schwellung von Gelenken (durch einen Arzt beobachtet) mit gleichzeitiger Beteiligung der gleichen Gelenke auf beiden Körperseiten (bei Beteiligung von Mittel- und Grundgelenken ist auch eine unvollständige Symmetrie genügend). Endgelenkbeteiligung, auch wenn sym-

- metrisch, genügt bei diesem Kriterium nicht.
6. Subcutane Knoten (durch einen Arzt beobachtet) über knöchernen Vorsprüngen, auf der Streckseite oder juxtaartikulär.
 7. Für die progredient chronische Polyarthrititis typische Röntgenveränderungen (diese müssen mindestens eine Osteoporose mit Lokalisation oder stärkster Ausbildung an den gelenknahen Zonen der betroffenen Gelenke und nicht einfach degenerative Veränderungen umfassen). Dagegen schließen degenerative Gelenkveränderungen die Einstufung in irgendeine Gruppe von progredient chronischer Polyarthrititis nicht aus.
 8. Positive Agglutinationstests, d.h., Nachweis des Rheumafaktors durch irgendeine Methode, die in verschiedenen Laboratorien bei normalen Kontrollfällen einen positiven Ausfall in nicht mehr als 5 % ergab, oder positiver Streptokokkenagglutinationstest.
 9. Pathologisches Mucinpräzipitat der Synovialflüssigkeit (mit Flocken und wolkiger Trübung).
 10. Charakteristische histologische Veränderungen der Tunica synovialis mit drei oder mehr der folgenden Befunde: ausgesprochen villöse Hypertrophie; Proliferation der oberflächlichen Synovialiszellen, oft mit Palisadenformation; ausgesprochene Infiltration mit chronischen Entzündungszellen (Lymphozyten oder Plasmazellen überwiegend), mit einer Tendenz zur Bildung von lymphoiden Knötchen; Ablagerung kompakten Fibrins entweder an der Oberfläche oder interstitiell; Herde von Zellnekrosen.
 11. Charakteristische histologische Veränderungen in den Knoten mit granulomatösen Herden mit zentralen Zonen von Zellnekrose, umgeben von prolife-

rierten fixen Zellen und peripherer Fibrosis mit chronisch-entzündlicher Infiltration, vor allem perivascular.

Sind sieben der 11 Kriterien erfüllt und bestehen seit sechs Wochen ununterbrochen Gelenksymptome, so sind die Kriterien für eine "klassische chronische Polyarthrititis" erfüllt. Für die Diagnose einer "eindeutigen chronischen Polyarthrititis" müssen fünf Kriterien erfüllt sein. Bei drei Kriterien liegt eine "wahrscheinliche chronische Polyarthrititis", bei nur zwei Kriterien eine "mögliche chronische Polyarthrititis" vor (AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION, 1959).

Laboratoriumsbefunde:

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist bei der Chronischen Polyarthrititis meist erhöht. Werte von 40 - 80 mm in der ersten Stunde sind die Regel. Die Beobachtung der BSG ist ein Indiz für die Aktivität des Prozesses. Die Senkungsbeschleunigung wird verursacht durch die Vermehrung von Fibrinogen, Alpha-2- und Gamma-Globulinen im Serum. Den Therapieerfolg kann man unter anderem am Rückgang der BSG-Werte objektivieren (WAGENHÄUSER, 1968).

Der Nachweis des Rheumafaktors ist von hohem diagnostischem Wert, allerdings läßt er sich auch bei anderen Krankheiten, wie z.B. bei Lebercirrhose, Hepatitis und auch bei anderen Kollagenosen nachweisen. Ebenso konnte er bei Personen im Alter von über sechzig Jahren, die an keiner dieser Erkrankungen litten, in einem hohen Prozentsatz nachgewiesen werden. Selbst bei gesunden Blutspendern im Durchschnittsalter von 32 Jahren war der Rheumafaktor mittels Latex-Fixationstest mit Humanglobulin als Antigen in 5 % der Fälle nachweisbar (MÜL-

LER, 1971 a + b; BACH, 1972). Andererseits ist der Nachweis des Rheumafaktors bei den sog. sero-negativen Fällen (70 % der Frühfälle, 10 % der sog. "klassischen" Fälle) nicht möglich (MÜLLER, 1971 a).

Häufige Nachweismethoden für den Rheumafaktor sind der Latex-Fixations- bzw. der Latex-Tropfen-Test. Beiden Tests dienen gammaglobulinbeladene Latexpartikel als Antigen. Bei dem Waaler-Rose-Test werden gammaglobulinbeladene Hammelerythrozyten einer Verdünnungsreihe des Patientenserums zugefügt. Letzterem Test wird eine größere Spezifität zugebilligt. (MÜLLER, 1971 a).

Neben dem Rheumafaktor können auch noch andere Antikörper auftreten. So sind gegen Kernmaterial gerichtete antinukleäre Faktoren in ungefähr 25 % nachzuweisen (COONS et al., 1950). Ihr Auftreten weist auf einen besonders aktiven Verlauf des Krankheitsprozesses hin (FRESE et al, 1973). Kollagenantikörper werden in etwa 50 - 70 % bei Patienten mit Chronischer Polyarthritits beobachtet (STEFFEN, 1955; STEFFEN et al., 1968; KRIEGL et al., 1970).

An weiteren Laborbefunden ist zu erwähnen: Das C-reaktive Protein ist fast durchweg positiv, eine mäßig ausgeprägte normochrome Anämie, das Serumeisen ist erniedrigt, das Serumkupfer ist erhöht (BÖNI, 1970).

Die therapeutischen Maßnahmen können nach folgenden Gesichtspunkten gegliedert werden:

1. Medikamentöse Maßnahmen:

Hier werden häufig zunächst Analgetica und Antiphlogistica eingesetzt, die den Krankheitsprozeß symptomatisch beeinflussen. Daneben wird im Sinne einer "Basistherapie" versucht, in den Pathomechanismus des Krankheitsablaufes einzugreifen. Dies versucht man z.B. durch Verabreichung von Gold, Chloroquin, D-Penicillinamin. Bei sog. malignen Verlaufsformen werden auch Immunsuppressiva eingesetzt.

Die im akuten Schub hochwirksamen Corticoide sollten wegen ihrer Nebenwirkungsgefahr in der Dauertherapie, wenn irgend möglich, vermieden werden. (BÖNI, 1970)

2. Physikalische Therapie:

Diese Therapie ist zur Funktionserhaltung von Gelenken und Muskeln erforderlich. Der Umfang der physikalischen Therapie muß dem Zustandbild des jeweiligen Patienten individuell angepaßt werden (MIEHLKE, 1962).

3. Chirurgische Maßnahmen:

Sie bestehen in Form der Synovialektomie, die sowohl im Früh- als auch im Spätstadium gute Resultate in Bezug auf die Gelenkfunktion erbringen kann. Durch operative Therapie kann eine Invalidisierung des Patienten häufig verhindert werden. Die Frühsynovialektomie könnte zudem durch Elimination des immunologischen Reaktionsfeldes in den pathogenetischen Ablauf modifizierend eingreifen (BARBIER, 1973).

Die normale Anatomie des Stratum synoviale

Die Membrana synovialis kleidet die Gelenkhöhle nach innen aus. Sie stellt die eigentliche Begrenzung des Gelenkes zum Gelenkspalt hin dar und sezerniert die Gelenkflüssigkeit. An ihrer Unterseite geht sie kontinuierlich in den hyalinen Knorpel über, der die am Gelenk beteiligten Knochen überzieht (MARQUORT, 1931). Ihre Innenseite wird durch eine Deckzellschicht (s.u.) abgeschlossen. Die Dicke der Synovialis variiert beträchtlich; in mechanisch stark beanspruchten Gelenkbezirken ist sie nur wenige Zelllagen dick, während sie in weniger exponierten Gebieten große, in den Gelenkspalt weit hineinreichende Falten bildet (Plicae synoviales). An deren Oberfläche sind makroskopisch die villi synoviales wahrzunehmen, kleine nerven- und gefäßhaltige Zotten (BARGMANN, 1956; BUCHER, 1965; GARDNER, 1972).

Das Stratum synoviale ist aus zellulären Elementen, Fasern und Grundsubstanz aufgebaut. Unter den zellulären Bestandteilen überwiegen die Fibroblasten. Außerdem ist - insbesondere im Bereich der Falten - eine größere Menge Fettzellen vorhanden. Ferner kommen Mastzellen und Histiozyten vor (BARGMANN, 1956; LEVER et al., 1958; CASTOR, 1960; BARLAND et al., 1962; GARDNER, 1972).

Auch die ein bis fünf Zellschichten starke Deckzellschicht besteht aus fibroblastenähnlichen Zellen, die durch charakteristische Merkmale ihrer Struktur sowie ihres Stoffwechsels gekennzeichnet sind (GARDNER, E., 1972). Die Deckzellschicht stellt allerdings keinen Epithelverband dar, es fehlt eine Basalmembran (BARLAND et al., 1962;

COULTER, 1962). Die Zellen sind nicht durch Desmosomen miteinander verknüpft. Auch die Deckzellschicht ist nicht überall geschlossen, vielmehr hat an manchen Stellen die Grundsubstanz einen direkten Kontakt mit der Gelenkhöhle (GARDNER, E., 1972).

In elektronenoptischen Untersuchungen sind in der Deckzellschicht zwei unterschiedliche Zelltypen nachweisbar: Typ A, eine durch zahlreiche Vakuolen und einen umfangreichen lysosomalen Apparat als phagozytierende Zelle gekennzeichnete Zellform, und Typ B, welcher eine sekretorisch aktive Zelle mit sehr kräftig ausgebildetem endoplasmatischem Retikulum darstellt (BARLAND et al., 1962; NORTON et al., 1966; SOUTEYRAND-BOULENGER et al., 1972; BIERTHER, 1973). Beide Zelltypen entstehen aus einer gemeinsamen Mutterzelle, die in der Tiefe des Synovialstromas nachweisbar ist (BIERTHER, 1973). Direkt unter der Deckzellschicht liegt ein gut ausgeprägtes Kapillarnetz, welches wegen des Fehlens der Basalmembran der Deckzellschicht verhältnismäßig ungehindert mit der Gelenkhöhle kommuniziert. So ist die Gelenkflüssigkeit, die Synovia, hauptsächlich ein Plasmafiltrat.

Außer den zellulären Elementen kommen in der Synovialis noch reichlich Kollagen-, Retikulin- und elastische Fasern vor. Den größten Anteil stellen dabei die kollagenen Fasern dar, welche ein Stützgerüst für die Zellen und Gefäße der Synovialis bilden. Als letzter Bestandteil bleibt noch die Grundsubstanz zu erwähnen, die von den Fibroblasten sezerniert wird und den Raum zwischen den geformten Elementen der Synovialis ausfüllt (CASTOR, 1960; FASSBENDER, 1975).

Pathologische Anatomie des Stratum synoviale

Die Chronische Polyarthrititis ist nach FASSBENDER (1975) als Systemerkrankung der mesenchymalen Spalträume anzusehen. Dementsprechend spielen sich die pathologischen Veränderungen an der Oberfläche der Gelenke, der Sehnenscheiden, der Bursen, der Pleura und des Perikards ab. Die dort ablaufenden Prozesse entsprechen dem monotonen Bild der Entzündung und folgen deren Gesetzen. Sie weisen daher keine Krankheitsspezifität auf (CRUICKSHANK, 1952; FASSBENDER, 1967; GEILER, 1971 b). Außerdem spielen sich bei der Chronischen Polyarthrititis auch noch exsudativ-produktive Prozesse in der Tiefe der Gewebe ab, wie z.B. in den Sehnen, der Haut und im Herzmuskel. Als histologisch spezifisch für die Chronische Polyarthrititis kann nach FASSBENDER lediglich der Nachweis von Gewebsnekrosen gelten, welche von einer charakteristischen Fibroblastenpalisade umgeben sind. Ihr Auftreten ist nach FASSBENDER auf seropositive Fälle beschränkt. Der Nachweis dieser Nekrosen gelingt jedoch nur selten (FASSBENDER, 1971).

Ihre besonderen Strukturmerkmale lassen die mesodermalen Spalträume als Prädilektionsstelle fibrinöser und serofibrinöser Entzündungen erscheinen (LETTERER, 1959; FASSBENDER, 1975).

Der Synovialmembran als innerer Auskleidung der Gelenkhöhle fehlt dabei, wie oben erwähnt, im Gegensatz zu den serösen Häuten - Pleura, Perikard, Peritoneum - eine Basalmembran (BIERTHER et al., 1971; ZIFF, 1972; BIEROTHER et al., 1973). Dadurch

fehlt den Gefäßen ein Abschluß gegenüber der Gelenkhöhle und es resultiert eine besondere Anfälligkeit der Kapillarnetze des Stratum synoviale gegenüber schädigenden Einflüssen (FASSBENDER, 1970 b; FASSBENDER, 1975).

In diesem Tatbestand liegt ein Ansatzpunkt der Pathogenese der Chronischen Polyarthrits und der mit ihr einhergehenden entzündlichen Reaktionen. Ausgelöst durch einen evtl. immunologisch bedingten Endothelschaden kommt es zu einer Exsudation von Plasma in das umliegende Gewebe und in den Gelenkspalt (LINDNER, 1971).

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen sind diese Schädigungen an den Kapillaren nachgewiesen. Die Endothelzellen zeigen pathologische Veränderungen, wie z.B. Aufschwellungen, Zytoplasmakondensate und Kernpyknose. Weiterhin finden sich Endothelzellen, die durch Zunahme des Golgi-Apparates und des Ergastoplasmas als sezernierende Zellen gekennzeichnet sind. Diese erinnern in ihrer Morphologie an Fibroblasten. Die so veränderten Endothelzellen engen das Kapillarlumen hochgradig ein und es entstehen Lücken im Endothelverband, die zum Plasmaaustritt und auf diese Weise zur sero-fibrinösen Entzündung führen (BIERTHER, 1973).

Als weitere Folge der Kapillarschädigung kommt es zu einem vermehrten Austritt von Leukozyten, Lymphozyten und Plasmazellen, die entsprechend als perivaskuläre Infiltrate imponieren. Im Rahmen dieses Prozesses können sich schließlich regelrechte Lymphfollikel mit Keimzentren entwickeln, denen eine Rolle im Rahmen der Pathogenese zukommen könnte (ZIFF, 1972; GARDNER, D.L., 1972; FASSBENDER, 1975).

Das aufgrund der Plasmaexsudation ausfallende Fibrin stellt einen starken Wachstumsreiz für die Fibroblasten dar. Es kommt zu einer ausgeprägten Proliferation der ortsständigen Bindegewebszellen (MICHAEL, 1974; FASSBENDER, 1975). Von dieser Proliferation werden sowohl die Deckzellen als auch die Fibroblasten in der Tiefe des Stratum synoviale erfaßt. Die ersteren, im Normalzustand rund bis kubisch geformt und ein- bis dreischichtig angeordnet (SOUTEYRAND-BOULANGER, 1972), nehmen eine hochzylindrische Form an und sind in vielschichtiger Lage palisadenförmig angeordnet. An ihrer Oberfläche wird ein Bürstensaum nachweisbar (FASSBENDER, 1970 a), ihr Zytoplasma wird eosinophil.

Die Fibrozyten des Stratum synoviale, die im Normalzustand einen lockeren Bindegewebsverband formen, machen eine eindrucksvolle Wandlung durch. Durch Anschwellung und Abrundung ihres Zellkörpers nehmen sie ein den Deckzellen ähnliches Bild an. Es entstehen homogene, fibroblastäre Zellverbände mit dichter Lagerung (Abb. 1). Der normalerweise spindelförmige Kern der Fibrozyten rundet sich ab und nimmt stark an Größe zu. Im Extremfall kann man großkernige, cytoplasmareiche Bindegewebszellen so dicht gelagert sehen, daß eine geformte Zwischensubstanz kaum mehr erkennbar ist. Ein solches histologisches Bild ist nach FASSBENDER sonst nur beim unreifen mesenchymalen Zellverband oder bei malignen Tumoren des Bindegewebes zu sehen. Er spricht daher von einer "mesenchymoiden Transformation" (FASSBENDER, 1975) (Abb. 2).

Die im Rahmen der Chronischen Polyarthritiden veränderten Fibroblasten produzieren in der Gewebekultur ein abnormes Kollagen. Ferner weisen sie ein Spektrum von Veränderungen auf, welches CASTOR veran-

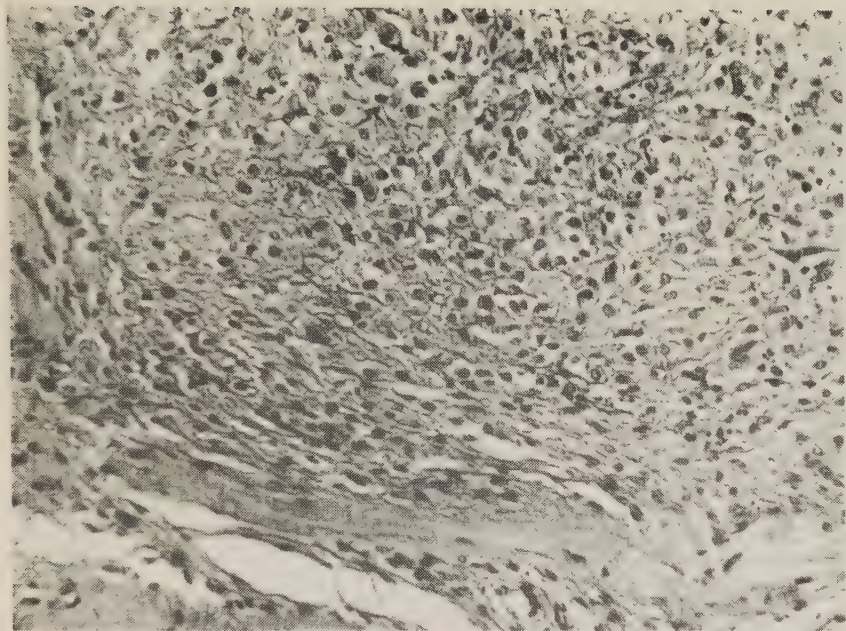


Abb. 1 Hochgradige Proliferation der ortsständigen Bindegewebszellen (Fibroblasten) im Stratum synoviale bei Chronischer Polyarthritits

laßt, sie in Beziehung auf ihre Proliferation als semi-autonom zu bezeichnen (1960). Er mißt diesen Abnormitäten eine erhebliche Bedeutung in der Pathogenese der Proliferation des Stratum synoviale bei.

Elektronenoptische Untersuchungen zeigen, daß die Ausdifferenzierung und Wanderung der Deckzellen beider Typen von ihrer Mutterzelle her verstärkt und beschleunigt abläuft. Aktivierte Histiozyten und sezernierende Fibroblasten werden in den tiefen Schichten des Stratum synoviale nachweisbar. Die Fibroblasten zeigen dabei eine

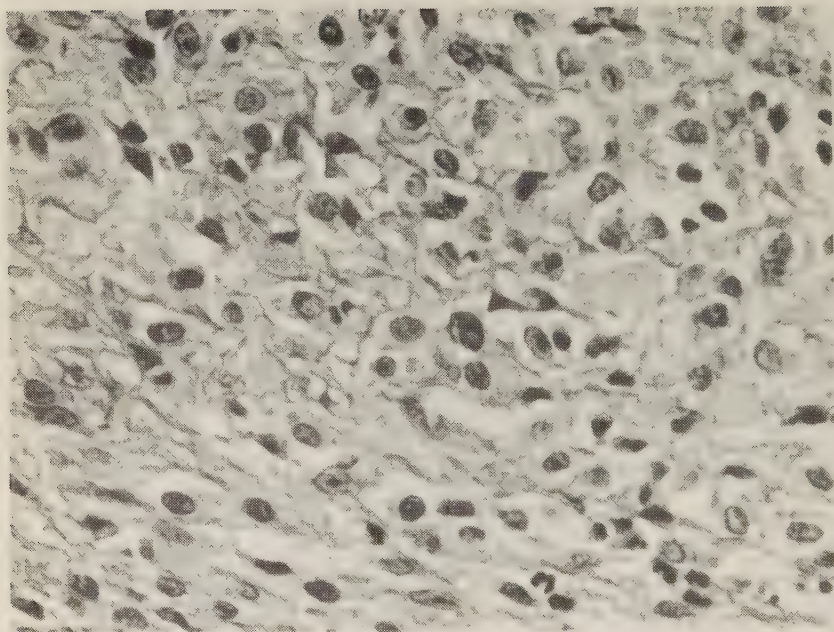


Abb. 2 Hochgradige Wucherung der ortsständigen Bindegewebszellen (Fibroblasten) im Synovialstroma bei Chronischer Polyarthritits ("Mesenchymoide Transformation")

Vergrößerung des Ergastoplasmas, während bei den Histiozyten als Ausdruck der durch die entzündliche Exsudation vermehrten Phagozytoseaktivität die Anzahl der Filopodien und Lysosomen erhöht ist (BIERTHER, 1973).

Neben der Fibroblastenproliferation kommt es häufig zu lympho-plasmazellulärer Infiltration des Synovialstromas (Abb. 3). Teils findet man dichte Ansamm-

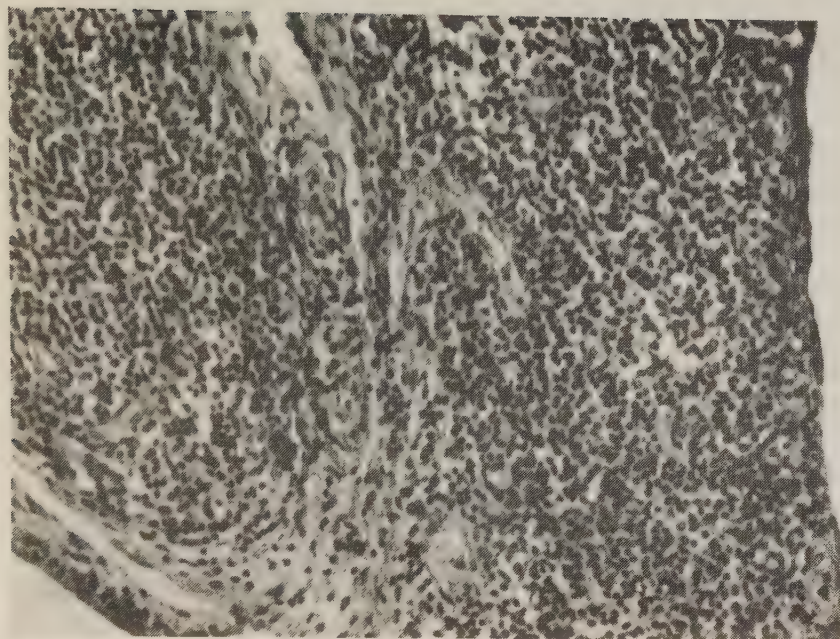


Abb. 3 Synovialzotte mit diffuser Lymphozyteninfiltration bei Chronischer Polyarthritits

lungen kleiner und großer Lymphozyten und Plasmazellen, teils kommt es auch zu einer diffusen Infiltration der Zotten. Gelegentlich sieht man sogar regelrechte Lymphfollikel, deren diagnostischer Wert unterschiedlich eingeschätzt wird (Abb. 4) (COLLINS, 1952; COPEMAN, 1964; FEHR, 1972; FASSBENDER, 1975). D.L. GARDNER diskutiert einen Zusammenhang zwischen der lymphozytären Infiltration bzw. dem Auftreten von Lymphfollikeln und schweren Fällen von Chronischer Polyarthritits. Die genaue Funktion dieser Lymphozyten und Plasmazellen im Rahmen der bei der Chro-

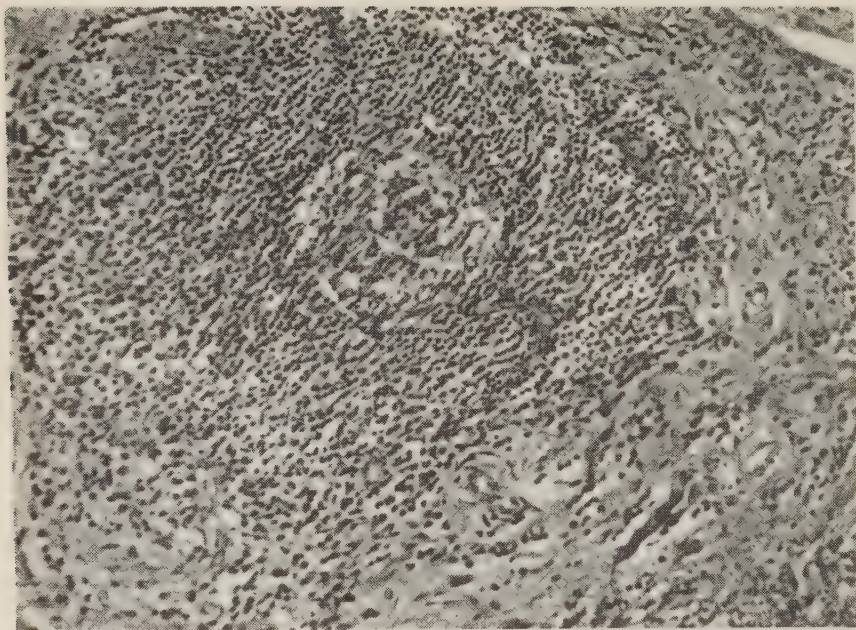


Abb. 4 Follikelartige Lymphozyteninfiltration des
Synovialstromas bei Chronischer Polyarthritits

nischen Polyarthritits ablaufenden Immunprozesse ist
noch unklar (FEHR, 1972).

In wechselnder Häufigkeit finden sich im Stratum
synoviale bei Chronischer Polyarthritits auch mehr-
kernige Riesenzellen. Sie liegen zumeist dicht un-
terhalb der Deckzellschicht, die in diesen Bereichen
mehrstufig gewuchert ist (D.L. GARDNER, 1972; SOKO-
LOFF, 1972; FASSBENDER, 1975). Nach Befunden von
BIERTHER und SCHLÜTER entstehen sie durch schritt-
weise Vereinigung der, nach elektronenoptischen Kri-
terien, phagozytierenden A-Zellen (1973). Ein speziel-
ler diagnostischer Wert für den Nachweis der Chroni-
nischen Polyarthritits kommt den Riesenzellen nicht

zu (FASSBENDER, 1975).

Granulozyten sind im Stratum synoviale nur gelegentlich nachweisbar. Ihr Vorkommen deutet nach FASSBENDER (1975) auf eine vorangegangene intraartikuläre Injektion hin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im morphologischen Bild der Synovitis bei Chronischer Polyarthrits zwei zelluläre Reaktionen imponieren:

1. Die Proliferation der ortsständigen Bindegewebszellen bis hin zur "mesenchymoiden Transformation" und
2. die Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen bis hin zur Bildung von Lymphfollikeln mit Keimzentren.

II MATERIAL UND METHODE

Das untersuchte Synovialektomiematerial entstammt verschiedenen in- und ausländischen Kliniken (Rheumaheilstätte Bad Bramstedt, Chirurg. Abteilung, Leitender Arzt Dr. Tillmann; Orthopädische Klinik Wiesbaden, Chefarzt Prof. Dr. Eichler; Orthopädische Klinik Kassel, Chefarzt Dr. Krause; Klinik Wilhelm Schulthess Zürich, Chefarzt Prof. Dr. Gschwend; Rheumatism Foundation Hospital, Heinola, Direktor Prof. Dr. Laine) und wurde bei therapeutischen Synovialektomien gewonnen. Material von Probiopsien wurde nicht berücksichtigt.

Direkt nach der operativen Entnahme wurde das Synovialektomiematerial in 10%igem Formaldehyd fixiert und darin eingesandt.

In pathologisch veränderten Bereichen, gekennzeichnet durch plumpe und aufgetriebene Gelenkzotten sowie Fibrinbeläge, wurden anschließend einige kleine Gewebsteile entnommen und histologisch aufgearbeitet. Die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate wurden mikroskopisch nach einem Flächenverfahren ausgewertet. Hierzu wurde ins Okular (Okular 125fach, Objektiv 4ofach) eine Meßplatte mit einem eingetätzten Quadrat eingelegt. In jedem Präparat wurden in drei verschiedenen Feldern von der Größe des Meßquadrates die Anzahl der Fibroblasten und die der Lymphozyten ausgezählt. Die anderen in den Präparaten vorkommenden Zelltypen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Die hier verwandten klinischen Daten wurden von den einsendenden Kliniken in einen von unserer Arbeitsgruppe unter Leitung von Professor Fassbender erstellten Fragebogen eingetragen (Abb. 5 - 8).

Zentrum für Rheuma - Pathologie

Leiter
Prof. Dr. med. H. G. Fassbender
D 6500 Mainz
Kleine Windmühlenstraße 2 1/10
Telefon 06131 / 52426 28638



Begleitschreiben zu rheumatologischem Untersuchungsmaterial

Nr.:

Eingangsdatum:

Name:

Vorname:

mannl.

weibl.

Geburtsdatum:

Alter

Beruf

I. Klinische Diagnose

1. Rheumatisches Leiden

a) Arthrose

Arthritis

Wirbelsäulenleiden

Innere Organbeteiligung

b) Subkutane Knoten

Psoriasis

c) Ihre Diagnose

2. Andere wichtige Krankheiten

Herzleiden

Hochdruck

Diabetes

Sonstige

Abb. 5 Fragebogen aus dem Zentrum für Rheuma-Pathologie in Mainz

II. Rheumaanamnese:

1. Beginn der Krankheit

a) Wann:

Krankheitsdauer länger als 3 Monate

Krankheitsdauer länger als 2 Jahre

b) Wo (z.B. welches Gelenk oder Organ)

c) Wie: Akut

Schleichend

[]

2. Verlauf: Prozedient

[]

Schubweise

[]

Anfallsweise intermittierend

[]

Letzter Schub

Wann

[]

Abgeklungen

[]

Nicht abgeklungen

3. Medikation (systemisch)

aktuell

kurzdauernd

langdauernd

Kortisonoide

[]

[]

[]

Immunsuppressiva

[]

[]

[]

D-Penicillamin

[]

[]

[]

Sonstige:

Präparat und Tagesdosis:

Abb. 6 Fragebogen aus dem Zentrum für Rheuma-Pathologie in Mainz

III. Derzeitige Befunde

1. a) Befallsmuster

Wir bitten, die derzeitigen Befunde im nebenstehenden Schema folgendermaßen zu dokumentieren:

Gelenke ☒ X
 Extraartikuläre Manifestationen:
 Subcutane Nodi N ☐ →
 Bursitis B ☐ →
 Tendinitis T ☐ →

b) Röntgenbefunde

Arthrose ☐
 Polyarthrose ☐
 Arthritis ☐
 Steinbrocker Stadium ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3 ☐ 4

2. Schmerztyp: Belastungs- oder Bewegungsschmerz ☐
 Ruheschmerz ☐

3. Entzündungstyp

Arthritis: Vorwiegend exsudativ ☐
 Arthrose: Im aktivierten - Reizzustand ☐

4. Klinische Aktivität: Gering ☐ Mittel ☐ Stark ☐

5. Humorale Aktivität

Hb: ☐ BSG: ☐
 Elektrophorese: ☐
 Andere Werte: ☐

6. Immunologischer Status

Rheumafaktor: Latex Trophentest ☐
 Latex Fixationstest (quantitativ): ☐
 Waaler Rose Test ☐
 Antinukleäre Faktoren: Antiglobulinkonsumptionstest ☐
 Fluoreszenztest ☐
 LE Zellen ☐

Antistreptolysintiter: ☐
 Immunglobuline quantitativ: ☐

7 Sonstige Laborbefunde

Albuminurie ☐
 Hyperurikämie ☐
 Hyperlipidämie ☐
 Weitere ☐

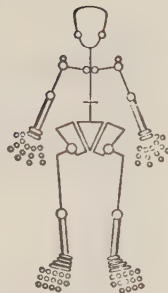


Abb. 7 Fragebogen aus dem Zentrum für Rheuma-Pathologie in Mainz

IV. Operiertes Objekt (Bitte in das nebenstehende Schema einzeichnen)

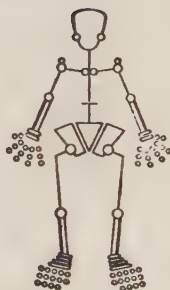
1. Gelenk
- Sehnenscheide
- Schleimbeutel
- Muskel
- Haut
- Sonstiges

2. Probeexcision
Synovektomie
Arthroplastik

- ### 3. Datum der Operation

4. Pra-operativer Zustand des Gelenkes:

- | | |
|--------------|-----|
| a) Erguß | 1.3 |
| Behinderung | 1.4 |
| Deformierung | 1.5 |



Für die histologische Untersuchung dringend erforderlich:

- | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| b) Frühere Operation dieses Gelenks | ja ☐ | nein ☐ |
| Wann | | |
| Histologische Untersuchung | ja ☐ | nein ☐ |

- c) Wurden in das operierte Gelenk Injektionen vorgenommen? ja nein
Wann:
Welches Medikament:

V. Besondere Fragestellung.

Klinik: Einsendender Arzt:

Datum: _____ Unterschrift: _____

Abb. 8 Fragebogen aus dem Zentrum für Rheuma-Pathologie in Mainz

Folgende Parameter wurden von uns berücksichtigt: Klinische Diagnose, Alter, Geschlecht, Dauer der Krankheit, Rheumafaktor, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), klinische Aktivität. In den Begriff der klinischen Aktivität gehen klinische Symptome wie allgemeine Entzündungszeichen am Gelenk, die mehr oder weniger rasche Progredienz des Leidens, das Allgemeinbefinden des Patienten, die Zahl der befallenen Gelenke, eventuelle extraartikuläre Manifestationen, Laborparameter sowie Röntgenbefunde ein.

Es kamen nur solche Präparate zur weiteren Auswertung, deren klinische Diagnose "Chronische Polyarthritis" lautete und deren weitere Angaben vollständig waren. Nicht berücksichtigt wurden außerdem Fälle von juveniler Chronischer Polyarthritis.

Das so selektierte Patientengut bestand aus 85 Patienten weiblichen Geschlechts und 15 männlichen Geschlechts im Alter von 21 bis 85 Jahren. Die Dauer der Erkrankung lag zwischen 1 und 41 Jahren. Bei 66 Patienten war der Rheumafaktor nachzuweisen, 34 Patienten waren sero-negativ.

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Chi-Quadrat-Test (WEBER, 1961). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 1\%$ wurde im Rahmen dieser Arbeit das Ergebnis als statistisch signifikant, bei $p < 5\%$ als statistisch auffällig bezeichnet.

III ERGEBNISSE

Bei 51 von den untersuchten 100 Fällen überwog im histologischen Bild die Anzahl der Lymphozyten diejenige der Fibroblasten.

Im Folgenden soll überprüft werden, ob zwischen dem Auftreten von überwiegend lymphozytärer Infiltration oder fibroblastärer Proliferation im Stratum synoviale und den klinischen Parametern: klinische Aktivität, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Rheumafaktor, Dauer der Erkrankung, Geschlecht und Alter eine überzufällige Beziehung nachgewiesen werden kann.

Zelluläres Bild des Stratum synoviale und klinische Aktivität

Tabelle 1

AKT	+	++	+++
GES	33	31	36
FIB	5	12	32
LY	28	19	4

Gesamtverteilung (Ges) der Patienten auf die 3 Aktivitätsklassen (gering + / mittel ++ / stark +++), sowie Unterteilung der Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation (Fib) und überwiegend lymphozytärer Infiltration (Ly)

In Tabelle 1 sind die Patienten nach der unterschiedlichen klinischen Aktivität (gering, mittel, stark) eingeteilt.

Aus der obersten waagrechten Spalte ist eine gleichmäßige Verteilung der Gesamtzahl der Patienten auf die einzelnen Spalten abzulesen.

Von den Patienten mit Überwiegend fibroblastärer Proliferation weisen 65 % eine starke klinische Aktivität des Krankheitsprozesses auf, nur rund 10 % eine geringe klinische Aktivität.

Bei den Patienten mit Überwiegend lymphozytärer Infiltration finden sich 55 % der Gruppe mit geringer klinischer Aktivität und lediglich bei 8 % zeigt der Krankheitsprozeß eine starke klinische Aktivität.

Der Unterschied in der Verteilung der beiden histologisch definierten Gruppen bei den Patienten mit starker klinischer Aktivität ist statistisch signifikant ($p < 0,01$), der bei geringer klinischer Aktivität ist statistisch auffällig ($p < 0,05$).

Zelluläres Bild des Stratum synoviale und Blutsen-
kungsgeschwindigkeit

Tabelle 2

BSG	0-25	26-55	56-80
GE	30	49	21
FIB	6	25	18
LY	24	24	3

Gesamtverteilung (Ges) der Patienten auf die 3 BSG-Gruppen (0-25mm / 26-55 mm / 56-80 mm), sowie die Verteilung der Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation (Fib) und überwiegend lymphozytärer Infiltration (Ly).

In Tabelle 2 ist das Material nach der BSG in der 1. Stunde in drei Gruppen unterteilt.

In der obersten waagerechten Spalte ist die Verteilung der Gesamtzahl der Patienten auf die drei BSG-Gruppen angegeben. Fast die Hälfte der Patienten liegt dabei in der mittleren BSG-Gruppe.

In den beiden darunterliegenden Spalten ist die Gesamtzahl aufgegliedert nach dem Überwiegen der Fibroblasten bzw. der Lymphozyten im histologischen Prä-

parat. Auch in diesen beiden Gruppen liegt ca. die Hälfte der jeweiligen Patienten im mittleren BSG-Bereich.

Bemerkenswert erscheint aber die unterschiedliche Verteilung der restlichen Patienten in den beiden histologisch definierten Gruppen.

Während 75 % der restlichen Patienten der Gruppe mit überwiegend Fibroblasten eine überaus stark erhöhte BSG aufweist, ist dies nur bei 11 % der Patienten mit überwiegend lymphozytärer Infiltration der Fall. An der Gesamtzahl der Fälle mit einer BSG in der 1. Stunde von über 55 mm stellt die Gruppe mit überwiegend fibroblastärer Proliferation 87 %.

Umgekehrt überwiegt bei den Patienten mit der nur leicht erhöhten BSG die Anzahl derjenigen mit überwiegend erhöhter lymphozytärer Infiltration bei weitem (80 %).

Von den Patienten, die sich nicht in der mittleren BSG-Gruppe befinden, weisen bei überwiegend lymphozytärer Infiltration 89 % eine nur leicht erhöhte BSG auf.

Trotz dieser ins Auge fallenden Unregelmäßigkeiten ließ sich eine statistische Auffälligkeit nicht nachweisen.

In der Tabelle 3 ist daher eine Einteilung in nur 2 BSG-Gruppen (< 40 mm / > 40 mm in der 1. Stunde) vorgenommen.

Tabelle 3

BSG	0-40	41-80
GES	71	29
FIB	24	25
LY	47	4

Gesamtverteilung der Patienten (Ges) auf 2 BSG-Gruppen (0-40 mm / 41-80 mm), sowie Verteilung der Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation (Fib) und überwiegend lymphozytärer Infiltration (Ly)

Es ergibt sich folgendes:

Die Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation sind gleichmäßig auf beide BSG-Gruppen verteilt. Dagegen finden sich 92 % der Patienten mit lymphozytärer Infiltration in der niedrigeren BSG-Gruppe.

Der Unterschied in der Verteilung der Patienten in der hohen BSG-Gruppe ist statistisch auffällig ($p < 0,05$).

Zelluläres Bild des Stratum synoviale und Rheuma-
faktor

Tabelle 4

RF	+	-
GES	66	34
FIB	40	9
LY	26	25

Gesamtverteilung der Patienten (Ges) mit Rheumafaktor (RF) positiv (+) und negativ (-), sowie Verteilung der Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation (Fib) und überwiegend lymphozytärer Infiltration (Ly)

In Tabelle 4 ist die Gesamtzahl der Patienten nach Vorliegen bzw. Fehlen des Rheumafaktors geordnet. Bei überwiegend lymphozytärer Infiltration sind die Patienten gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt.

Beim Überwiegen der fibroblastären Proliferation dagegen ist bei 82 % der Patienten der Rheumafaktor nachweisbar.

Zelluläres Bild des Stratum synoviale und Dauer
des Krankheitsprozesses

Tabelle 5

J	0-10	11-20	21-50
GES	67	26	7
FIB	30	14	5
LY	37	12	2

Gesamtverteilung der Patienten (Ges) mit verschiedener Dauer des Krankheitsprozesses (0-10 Jahre / 11-20 Jahre / 21 - 50 Jahre), sowie Verteilung der Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation (Fib) und überwiegend lymphozytärer Infiltration (Ly).

In Tabelle 5 sind die Patienten nach der Dauer des Krankheitsprozesses geordnet. Ein Zusammenhang mit den histologisch definierten Gruppen läßt sich nicht nachweisen.

Zelluläres Bild des Stratum synoviale und Geschlecht

Tabelle 6

SEX	♀	♂
GES	85	15
FIB	42	7
LY	43	8

Gesamtverteilung der Patienten (Ges) mit weiblichem (♀) und männlichem (♂) Geschlecht (Sex), sowie Verteilung der Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation (Fib) und lymphozytärer Infiltration (Ly).

Tabelle 6 gibt die Verteilung beider Geschlechter auf die histologisch definierten Gruppen an. Es ergibt sich eine gleichmäßige Verteilung der beiden Geschlechter in beiden Gruppen.

Zelluläres Bild des Stratum synoviale und Alters-
verteilung

Tabelle 7

J	21-40	41-60	61-80
GES	26	48	26
FIB	13	20	16
LY	13	28	10

Gesamtverteilung der Patienten (Ges) auf die verschiedenen Altersgruppen (J, 21-40 Jahre, / 41-60 Jahre / 61-80 Jahre), sowie Verteilung der Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation (Fib) und lymphozytärer Infiltration (Ly).

In Tabelle 7 ist die Altersverteilung der Patienten dargestellt. Insgesamt überwiegt die Altersklasse zwischen 41 und 60 Jahren. Im Hinblick auf die histologisch definierten Gruppen ergeben sich keine Auffälligkeiten.

IV DISKUSSION

Die vorgelegte Arbeit hat zur Aufgabe, Beziehungen zwischen dem histologischen Bild des Stratum synoviale und der klinischen Aktivität des Krankheitsprozesses aufzuzeigen.

Wie im Abschnitt I bereits erwähnt, ist die Chronische Polyarthrit eine in Schüben verlaufende chronische Erkrankung mit dementsprechend wechselnden Zeichen klinischer Aktivität. In den Begriff der klinischen Aktivität gehen die Ausprägung der klassischen Entzündungszeichen am Gelenk, die Progredienz des Leidens, der Allgemeinzustand des Patienten, die Zahl der befallenen Gelenke, eventuelle extraartikuläre Manifestationen sowie Laborparameter und Röntgenbefunde ein (VOIT et al., 1958; WAGENHÄUSER, 1968; RAGAN, 1972).

Das Aktivitätsurteil ist also eine Zusammenfassung verschiedener Einzelparameter. Dem Nachteil einer gewissen Unschärfe des Begriffes steht als Vorteil eine in dem Begriff enthaltene und vom behandelnden Arzt vorgenommene Summation zahlreicher Einzelkriterien gegenüber, deren gesonderte Untersuchung den Rahmen dieser Arbeit gesprengt hätte.

In dem unserer Arbeit zugrunde liegenden Fragebogen wurden die Patienten von dem jeweils behandelnden Arzt den Klassen geringe, mittlere bzw. starke klinische Aktivität zugeordnet.

Der in dieser Arbeit erhobene statistisch signifikante Befund, daß bei den Patienten mit starker klinischer Aktivität überzufällig viele Fälle ein Überwiegen der Fibroblastenproliferation gegenüber lymphozytärer

Infiltration zeigen, bestätigt Beobachtungen von FASSBENDER (1975). Bisher wurde eine Korrelation zwischen morphologischen und klinischen Phänomenen bei der Chronischen Polyarthritits noch nicht untersucht. Dagegen gilt das Interesse zahlreicher Autoren der Lymphozyteninfiltration und Follikelbildung. Sie werden als Charakteristikum gedeutet (COLLINS, 1952; COPEMAN, 1964; ARLET et al., 1970). Ihr Auftreten ist jedoch unseres Erachtens unspezifisch und von der jeweiligen Phase des entzündlichen Prozesses abhängig.

FASSBENDER (1975) stellt eine Beziehung zwischen diesen histologischen Befunden und dem Krankheitsbild wie folgt her:

"Im akuten Schub des arthritischen Prozesses wird das Zellbild der Synovialis von der Proliferation der ortsständigen Elemente als Reaktion auf die vorgängige Fibrinexsudation beherrscht. Klingt der akut-exsudative Schub ab, so treten im Intervall Lymphozyten und Plasmazellen in den Vordergrund. Dieses biphasische Verhalten der zellulären Elemente kann nur soweit erklärt werden, als die örtliche Zellproliferation die zwangsläufige Folge des vorgängigen Fibrinaustritts ist. Die Bedeutung von Lymphozyten- und Plasmazellinfiltration ist zur Zeit Gegenstand zahlreicher immunologischer Spekulationen und bedarf noch einer endgültigen Klärung."

Unsere Beobachtungen und die darauf gegründeten Überlegungen werden von MUIRDEN et al. (1971) unterstützt, welche eine Beziehung zwischen Gelenkschädigung und zellulärem Bild des Stratum synoviale feststellten. Schwere Gelenkschädigungen waren verbunden mit überwiegend fibroblastärer Proliferation, bei geringeren Gelenkschädigungen fanden sich im wesentlichen lymphozytäre Infiltrate.

Die beim Vergleich mit der klinischen Aktivität mit dem histologischen Bild gewonnenen Resultate erhalten eine eindrucksvolle Bestätigung, wenn man die Blutsenkungsgeschwindigkeit in Beziehung zur Fibroblastenproliferation bzw. lymphozytärer Infiltration setzt.

Die BSG ist ein wesentlicher Laborparameter der Chronischen Polyarthrits, namentlich in der Verlaufsbeurteilung (BÖNI, 1970; ZIEFF et al., 1972). Ähnlich eingeteilt wie das Bild der klinischen Aktivität - gering, mittel bzw. stark erhöht - ergibt sich: von den 21 Fällen mit stark erhöhter BSG weisen 18 eine starke Fibroblastenproliferation auf, nur drei eine starke lymphozytäre Infiltration. Umgekehrt findet sich bei den Patienten mit nur gering erhöhter BSG im Synovialektomiepräparat viermal so häufig ein Überwiegen der lymphozytären Infiltration.

Teilt man die Patienten etwas gröber in Fälle mit einer Senkung bis 40 mm bzw. darüber ein, so finden sich von den Patienten mit überwiegend lymphozytärer Infiltration zwölfmal so viele in der niedrigeren als in der hohen Senkungsgruppe. Von den 29 Patienten mit hoher Senkung steht dagegen bei 25 Patienten die Fibroblastenproliferation im Vordergrund.

Entsprechende Zusammenhänge zwischen der Zellanteiligkeit im Synovialektomiepräparat und der BSG wurden unseres Wissens von anderer Seite nicht mitgeteilt.

Der Nachweis des Rheumafaktors ist zwar weder obligat noch beweisend für das Vorliegen einer Chronischen Polyarthrits, dennoch wird seinem Auftreten in der Diagnostik eine große Bedeutung beigemessen. Der

Prozentsatz der sero-negativen Fälle wird im Schriftgut zwischen 20 und 40 % angegeben (FRITZE et al., 1962; MÜLLER, 1971 b; VAUGHAN, 1972). Von den von uns untersuchten Fällen waren 34 % sero-negativ. Fehlen des Rheumafaktors wird nach der Literatur häufiger bei Früh- als bei Spätfällen von Chronischer Polyarthritits gefunden (DELBARRE, 1963; KIENHOLZ, 1967). Außerdem kam ein zunächst vorhandener Rheumafaktor im Verlauf der Erkrankung spontan oder nach Therapie verschwinden (DELBARRE et al., 1963; MATHIES, 1969; JAFFE, 1970).

Von den insgesamt 34 Fällen ohne Rheumafaktor zeigen 75 % im Synovialektomiepräparat eine überwiegend lymphozytäre Infiltration. Bei den Patienten mit überwiegend fibroblastärer Proliferation ist der Rheumafaktor viermal so häufig nachweisbar als nicht nachweisbar. Bei Patienten mit überwiegend lymphozytärer Infiltration ist das Verhältnis 1:1. Dieses Ergebnis entspricht in etwa Untersuchungen von AUFDERMAUR (1972).

Wenn dieses Resultat auch statistisch nicht zu sichern ist, so paßt es doch in die bei der Korrelation zwischen klinischer Aktivität und BSG zum histologischen Bild beobachteten Tendenz.

Die Dauer des Krankheitsprozesses hat nach unseren Untersuchungen keinen Einfluß auf die hier beurteilten morphologischen Kriterien im Stratum synoviale. Genauso ist auch die Verteilung der zellulären Elemente nicht durch das Alter der Patienten oder deren Geschlecht beeinflusst.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach den hier vorgelegten Ergebnissen eine Aktivitätsdiagnostik der Chronischen Polyarthrits aus dem morphologischen Bild des Stratum synoviale möglich ist und dem einsendenden Arzt Hinweise gegeben werden können.

In allen drei mit dem jeweiligen klinischen Bild in Zusammenhang stehenden Parametern ergab sich, daß ein Überwiegen der Fibroblastenproliferation für ein klinisch aktiveres Stadium spricht als das Überwiegen lymphozytärer Infiltrate.

V ZUSAMMENFASSUNG

1. Die vorgelegten Untersuchungen basieren auf der histologischen Auswertung von Synovialektomien von 100 Patienten mit klinisch gesicherter Chronischer Polyarthrititis.
2. Es wurde untersucht, ob zwischen Überwiegen von fibroblastärer Proliferation bzw. lymphozytärer Infiltration im Synovialektomiematerial dieser Patienten ein Zusammenhang mit den Parametern klinische Aktivität, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Rheumafaktor, Krankheitsdauer, Alter und Geschlecht besteht.
3. In 51 Fällen überwog die lymphozytäre Infiltration, in 49 die fibroblastäre Proliferation.
4. Nach den Ergebnissen besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen starker klinischer Aktivität und Überwiegen der Proliferation ortsständiger Bindegewebszellen.
5. Ein statistisch auffälliger Zusammenhang ($p < 0,05$) besteht zwischen ESR-Erhöhung über 40 mm und Überwiegen der fibroblastären Proliferation.
6. Bei den Patienten mit positivem Rheumafaktor überwiegt die Fibroblastenproliferation, in der Gruppe ohne Rheumafaktor die lymphozytäre Infiltration.

7. Das Verhältnis von lymphozytärer Infiltration zu fibroblastärer Proliferation läßt keinen Zusammenhang mit Alter und Geschlecht der Patienten und Erkrankungsdauer erkennen.
8. Demnach ist das Verhältnis von lymphozytärer Infiltration zu fibroblastärer Proliferation ein verwertbares morphologisches Merkmal für die Beurteilung der Prozeßaktivität der Chronischen Polyarthrititis.

VI LITERATURVERZEICHNIS

- | | |
|---|--|
| American Rheumatism Association | Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis
Ann.Rheum.Dis, <u>18</u> , 49 (1959) |
| Arlet, J.,
Ficat, P. | Enseignement de la biopsie couplée os et synoviale dans le diagnostic des coxopathies rhumatismales
Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-articulaires <u>37</u> , 3 (1970) |
| Aufdermaur, M. | Die Synovialis bei der progressiven chronischen Polyarthrit. Histologische Kriterien und ihre Beziehung zur Rheumaserologie.
Dtsch.med.Wschr. <u>97</u> , 448 (1972) |
| Bach, G.,
J. Schmidt | Untersuchungen zur Unspezifität des Rheumafaktornachweises
Z. Immun.-Forsch. <u>144</u> , 42 (1972) |
| Barbier, M. | Die Synovectomy in der Behandlung der Pcp
Z. Rheumaforsch. <u>32</u> , 89 (1973) |
| Bargmann, W. | Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
Georg Thieme Verlag, 2. Auflage Stuttgart 1956 |
| Barland, P.,
C. Smith,
D. Hamerman | Localization of hyaluronic acid in synovial cells bei radioautography
J. Cell Biol. <u>37</u> , 13 (1968) |
| Barland, P.,
A.B. Novikoff,
D. Hamerman | Electron Microscopy of the Human Synovial Membrane
J. Cell.Biol. <u>14</u> , 207 (1962) |

- Belart, W. Die Rheumaerkrankungen bei den Zürcher Straßenbahnern
Z. Rheumaforsch. 10, 388 (1951)
- Bierther, M. Zur Zytologie der Synovitis im Kniegelenk - Die chronische Polyarthrititis -
Therapiewoche 23, 3048 (1973)
- Bierther, M. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Entstehung von Riesenzellen aus Histiozyten bei villo-nodulärer Synovitis
G. Schlüter
Z. Rheumaforsch. 32, 272 (1973)
- Bierther, M. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Kniegelenks-synovialis bei chronischer Polyarthrititis
W. Schlüter
Z. Rheumaforsch. 30, 330 (1971)
- De Blécourt, J.J. Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis
In:
J.H. Kellgren, M.R. Jeffrey, J. Ball
The epidemiology of chronic rheumatism S.258
Blackwall Scientific Publications Oxford 1963
- Böni, A. Die progredient chronische Polyarthrititis
In:
R. Schoen, A. Böni, K. Miehle
Klinik der rheumatischen Erkrankungen S. 139
Springer Verlag Berlin 1970
- Bonomo, L. Distribution of the anti-gamma globuline factors in the synovial membrane and other tissues
A. Tursi
Ann. rheum. Dis 27, 122 (1968)

- O'Brien, W.M. The Genetics of rheumatoid arthritis
Clin. exp. Immunol. 2, 785 (1967)
- O'Brien, W.M.,
P.H. Bennet,
T.A. Burch,
J.J. Bunim A genetic study of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in Blackfeet and Pima Indians
Arthr. and Rheumatism 10, 163 (1967)
- Bucher, O. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
4. Aufl.
Medizinischer Verlag Hans Huber
Bern, Stuttgart 1965
- Castor, C.W. The microscopic structure of normal human synovial tissue
Arthr. and Rheum. 3, 140 (1960)
- Castor, C.W.,
E.L. Dorstewitz,
K. Rowe,
J.C. Ritchie Abnormalities of connective tissue cells cultured from patients with rheumatoid arthritis. II Defective regulation of hyaluronate and collagen formation
J.Lab.clin.Med. 77, 65 (1971)
- Collins, D.H. The range of pathologic reactions which can be displayed by human synovial tissues. A contribution of the study of specific lesions
In:
Ch.C. Slocumb
Rheumatic Diseases S. 317
Saunders
Philadelphia-London 1952
- Coons, A.H.
M.H. Kaplan Localisation of antigen in tissue cells. II Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody
J. exp. Med. 91, 1 (1950)

- Copeman, W.S.C. Textbook of the rheumatic diseases
3th Edition
Livingstone London 1964
- Coulter, W.H. The characteristics of human
synovial tissue as seen with
the electron microscope
Arth. and Rheum. 5, 70 (1962)
- Cruickshank, B. Interpretation of multiple
biopsies of synovial tissue
in rheumatic diseases
Ann. rheum. Dis. 11, 137 (1952)
- Delbarre, F.
M.F. Kahn Valeur et signification du
phénomène rhumatoïde et du
phénomène des leucocytes à
inclusion dans les maladies
rhumatismales
In:
J.H. Kellgren, M.R. Jeffrey,
J. Ball
The epidemiology of chronic
rheumatism
S. 45
Blackwell Scientific Publications
Oxford 1963
- Diepgen, P. Geschichte der Medizin
II. Band 1. Hälfte
Walter de Gruyter Berlin 1959
- Duthie, J.J.R.
P.E. Brown Course and prognosis in
L.H. Truelove rheumatoid arthritis
F.D. Badagar A further report
A.C. Lawrie Ann. rheum. Dis. 23, 193 (1964)
- Fassbender, H.G. Pathologie rheumatischer Erkrank-
ungen
Springer Verlag Berlin 1975
- Fassbender, H.G. Morphologische Kriterien für
die Beurteilung und Klassifi-
kation von Synovialgewebe
Therapiewoche 20, 720 (1970) a

- Fassbender, H.G. Specific and nonspecific
structures developing in In-
flammatory rheumatic diseases
Acta Path. Jap. 20, 409 (1970) b
- Fassbender, H.G. Die pathologisch-anatomischen
Veränderungen bei der rheumati-
schen Arthritis und ihre Genese
aus der Sicht des Pathologen
Arzneimittel.-Forsch. 21, 1784
(1971)
- Fassbender, H. G. Spezifische und unspezifische
Strukturen entzündlich-rheuma-
tischer Erkrankungen
Z. Rheumaforsch. 28, 60 (1969)
- Fassbender, H.G. Fortschritte in Pathogenese,
Klassifizierung und Pathologie
rheumatischer Erkrankungen
Ärztl. Fortbildung 1, 2 (1967)
- Fehr, K. Pathogenese der progredient
chronischen Polyarthrititis (PcP)
Verlag Hans Huber Bern 1972
- Frese, B.
R. Schupp
H. Deicher Zur Bedeutung des Nachweises
antinukleärer Antikörper bei
der chronischen Polyarthrititis
Z. Rheumaforsch. 32, 293 (1973)
- Fritze, E.
W. Schröder Zum Vorkommen des Rheumafaktors
bei nicht rheumatischen Krank-
heiten
VIIth International Congress of
Internal Medicine, München 1962
Ed: E. Wollheim, B. Schlegel
Vol I, S. 309
Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1963

- Gardner, D.L. The Pathology of rheumatoid arthritis
Edward Arnold Publishers, Ltd.
London 1972
- Gardner, E. The structure and function of joints
In:
J.L.Hollander, D.J. McCarty Jr.
Arthritis and allied conditions
S. 32
8th Edition
Lea and Febiger Philadelphia 1972
- Geiler, G. The antibody synthesis of the synovial membrane in rheumatoid arthritis
In:
W. Müller, H.G. Harwerth, K. Fehr
Rheumatoid arthritis. Pathogenetic mechanisms and consequences in therapeutics S. 317
Academic Press Inc. Ltd.
London, New York 1971 b
- Geiler, G Morphologie und Pathogenese der Rheumatoid Arthritis
Beitr. Orthop. Traum. 18, 99
(1971) b
- Holt, P.J.L. Management of rheumatoid arthritis
Brit. Med. J. 3, 514 (1969)
- Humphrey, J.H.
R.G. White Immunology for students of medicine
3th Edition
Blackwell Scientific Publications
Oxford and Edinburgh 1970
- Jaffe, J.A. The treatment of rheumatoid arthritis and necrotizing vasculitis with penicillamine
Arthr. and Rheum. 13, 436 (1970)

- Kellgren, J.H. The role of environment in
rheumatic diseases
In:
VII International Congress of
Internal Medicine, München 1962
Ed: E. Wollheim, B. Schlegel
Vol II, S.744
Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1963
- Kienholz, E. Die Serologie der rheumatischen
Erkrankungen
Med. Klinik 62, 1758 (1967)
- Klinge, F. Der Rheumatismus in geschicht-
licher Betrachtung
Dtsch. med. Wdschr. 10, 1 (1947)
- Kriegel, W
U. Langness
P. Jahn
W. Müller "Collagen like protein" (CLP)
und Kollagen-antikörper bei
der chronischen Polyarthritits
Z. Rheumaforsch. 29, 173 (1970)
- Letterer, E. Allgemeine Pathologie des
Bindegewebes
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.
65. Kongress, IV, 9 (1959)
- Lever, J.D.
E.H.R. Ford Histological, histochemical
and electron microscopic
observations on synovial
membrane
Anat. Rec. 132, 525 (1958)
- Lindner, J. Pathogenese der Entzündung
Biochemische Morphologie der
rheumatoiden Arthritis
Arzneimittel-Forsch. 21, 1763
(1971)
- Marquort, W. Zur Histologie der Synovialmembran
Z. Zellforsch. 12, 34 (1931)

- Mathies, H. Erfahrungen in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit immundepressiven Substanzen
Z. Rheumaforsch. 28, 7 (1969)
- Michael, J. Histopathologische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Fibrinexsudation und Synovialproliferation bei primär chronischer Polyarthrititis
Dissertation Mainz 1973
- Miehlke, K. Die soziale Bedeutung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Arbeitshygiene 6, 190 (1971)
- Miehlke, K. Die Behandlung der chronischen Polyarthrititis
Fortschritte der Medizin 80, 499 (1962)
- Mikkelsen, W.M. The epidemiology of rheumatic diseases
In:
J.L. Hollander, D.J. McCarty Jr Arthritis and Allied Conditions 8th Edition S.211
Lea and Febiger Philadelphia 1972
- Moll, W. Geschichte des Rheumatismus
In:
R. Schoen, A. Böni, K. Miehlke Klinik der rheumatischen Erkrankungen S. 4
Springer Verlag Berlin 1970
- Muirden, K.D.
Mills, K.W. Do lymphocytes protect the rheumatoid joint?
Brit. Med. J. 4, 219 (1971)
- Müller, W. Immunologische Diagnostik der chronischen Polyarthrititis
Med. Klinik 66, 499 (1971) a

- Müller, W. Zur Immunpathogenese der
chronischen Polyarthrititis
Therapiewoche 10, 721 (1971 b)
- Munthe, E., Complement-fixing intracellular
J.B. Natvig complexes of IgG rheumatoid
factor in rheumatoid plasma
cells
Scand. J. Immunol. 1, 217 (1972)
- Munthe, E., Detection of genetic markers
J.B. Natvig of human immunoglobuline
by immunofluorescence technique
Ann. N.Y. Acad. Sci. 177, 326
(1971)
- Norton, W.L., Electronmicroscopic observa-
M. Ziff tions on the rheumatoid syno-
vial membrane
Arthr. and Rheum. 9, 589 (1966)
- Nowoslawski, A. Immunopathological features of
rheumatoid arthritis
In:
W. Müller, H.G. Harwerth, K. Fehr
Rheumatoid Arthritis
Pathogenetic Mechanisms and
Consequences in Therapeutics S.325
Academic Press Ltd.
London. New York 1971
- Ragan, C.A. The clinical picture of
rheumatoid arthritis
In:
J.L. Hollander, D.J. McCarty Jr.
Arthritis and Allied Conditions
S. 333
Lea and Febiger
Philadelphia 1972
- Short, C.L., Rheumatoid arthritis
W. Bauer, Harvard University Press
W.E. Reynolds, Cambridge (Mas) 1957

- Shulman, L.E.
A. McGhee Harvey
Polyarteritis and other
arteric syndromes
In:
J.L. Hollander, D.L. McCarty Jr.
Arthritis and allied conditions
S. 918
8th Edition
Lea and Febiger Philadelphia 1972
- Smiley, J.D.
C. Sachs
M. Ziff
In vitro synthesis of immun-
globulin by rheumatoid synovial
membrane
J. Clin. Invest. 47, 624 (1968)
- Sokoloff, L.
The pathology of rheumatoid
arthritis and allied disorders
In:
J.L. Hollander, D.L. McCarty Jr.
Arthritis and allied conditions
S. 309
8th Edition
Lea and Febiger Philadelphia 1972
- Souteyrand-Boulenger,
J.D.,
Amouroux, J.
La synoviale et le fluide synovial
à l'état normal et pathologique
1. Structure et ultrastructure de
la synoviale
Nouv. Press. Med. 1, 331 (1972)
- Steffen, C.
Bericht über den Nachweis sessi-
ler Antikörper an Gewebs- und Blut-
zellen durch Antihumanglobulin-
ablenkung
Klin. Wschr. 33, 134 (1955)
- Steffen, C.
F. Schuster
G. Tausch
R. Timpl
I. Pecher
Weitere Untersuchungen über
Kollagenantikörper bei Pa-
tienten mit primär chroni-
scher Polyarthritits
Klin. Wschr. 46, 976 (1968)
- Stoia, I.
P. Ramneantu,
M. Stoicescu,
M. Dragomir
Epidemiologische und Familien-
untersuchungen bei drei
chronischen rheumatischen Er-
krankungen
Z. Rheumaforsch. 28, 201 (1969)

- Sze, T.S. Mortality and morbidity from chronic rheumatic diseases in the united kingdom and western Europe
In:
J.H. Kellgren, M.R. Jeffrey, J. Ball
The epidemiology of chronic rheumatism S. 1
Blackwell Scientific Publications
Oxford 1963
- Vaughan, J.H. The rheumatoid factors
In:
J.L. Hollander, D.L. McCarty Jr. Arthritis and Allied Conditions S. 153
Lea and Febiger
Philadelphia 1972
- Voit, K.,
A. Gamp Der Rheumatismus
Ferdinand Enke Verlag
Stuttgart 1958
- Wagenhäuser, F.J. Klinik der progredient chronischen Polyarthritidis des Erwachsenen
Med. Welt 43, 2323 (1968)
- Wagenhäuser, F.J. Die Rheumamorbidity
- Eine klinisch-epidemiologische Untersuchung -
Hans Huber Verlag
Bern, Stuttgart 1969
- Weber, E. Grundrisse der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler, Landwirte und Mediziner
4. Auflage
Fischer Verlag Jena 1962
- Witmer, R. Rheumatische Augenerkrankungen
In:
R. Schoen, A. Böni, K. Miehle
Klinik der rheumatischen Erkrankungen S. 268
Springer Verlag Berlin 1970

Ziff, M.

The lymphocyte in rheumatoid
arthritis

Journal belge Méd. phys. Rhum.
23, 168 (1969)

Ziff, M.,
M.D. Baum

Laboratory findings in
rheumatoid arthritis
In:

J.L. Hollander, D.L. McCarty Jr.
Arthritis and Allied Conditions

Lea and Febiger

S. 367

Philadelphia 1972

Für das Thema, die Übernahme des Referates, das Bildmaterial sowie für die stetige freundliche Betreuung während meiner Tätigkeit am Zentrum für Rheumapathologie möchte ich Herrn Professor Dr. Fassbender an dieser Stelle herzlich danken.

Herrn Professor Dr. Otte gilt mein Dank für die Übernahme des Korreferates und Herrn Professor Dr. Berger für die Hinweise zur statistischen Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 3. Mai 1946 bin ich in Tübingen als zweite Tochter des Arztes Dr. med. Adolf Miehle und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Losch, geboren.

In den Jahren 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Homburg/Saar und anschließend bis Dezember 1963 das dortige Mädchengymnasium. 1964 wechselte ich zum Gymnasium für Mädchen in Göttingen über und erwarb dort im Februar 1966 das Zeugnis der Reife.

Vom Sommer-Semester 1966 bis zum Sommer-Semester 1968 studierte ich an der Georg-August-Universität in Göttingen und legte dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung 1967 und die ärztliche Vorprüfung 1968 ab.

Das Wintersemester 1968/69 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität in Wien. Im Sommer-Semester 1969 setzte ich das Studium an der Universität in Heidelberg fort und legte dort am 17. Dezember 1971 die ärztliche Prüfung ab.

Am 1.1.1972 begann ich meine Ausbildungszeit als Medizinalassistentin im Zentrum für Rheuma-Pathologie in Mainz und blieb dort bis zum 30.4.1972 und vom 1.10.1972 bis zum 31.10.1972. Vom 1.5.1972 bis zum 30.9.1972 arbeitete ich in der Rheuma-Klinik in Wiesbaden und vom 1.11.1972 bis zum 28.2.1973 in der Chirurgischen Klinik der Universität Mainz. Am 30.3.1973 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom 1.3.1973 bis zum 20.8.1974 arbeitete ich
am Zentrum für Rheuma-Pathologie in Mainz.
Seither bin ich nicht mehr berufstätig.

Am 28.8.1970 heiratete ich den Arzt Dr. med.
Ulrich Botzenhardt, am 5.7.1973 kam unser
erstes Kind, Philipp Sebastian, und am 25.6.1974
unser zweites Kind, Tilman Friedrich, zur Welt.

